

University of Groningen

Organic reactivity in mixed aqueous solvents

Blokzijl, Wilfried

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Blokzijl, W. (1991). *Organic reactivity in mixed aqueous solvents: a link between kinetics and thermodynamics*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Al meer dan een eeuw geleden groeide het besef dat de reactiviteit van moleculen en ionen in oplossing grotendeels wordt bepaald door het oplosmiddel. Sinds die tijd hebben chemici gezocht naar methoden om deze mediumeffecten beter te begrijpen. Ook nu nog analyseren veel chemici mediumeffecten bij voorkeur aan de hand van parameters, die een maat zijn voor macroscopische eigenschappen van het oplosmiddel (dielectrische permittiviteit, polariseerbaarheid, etc.). Kwantitatieve en semi-quantitatieve methoden, gebaseerd op polariteitsparameters ($E_T(30)$, Z), mogen zich evenzeer verheugen in een grote populariteit. Bij een dergelijke aanpak wordt het belang van specifieke interacties tussen de reactant en het geactiveerd complex enerzijds en het oplosmiddel anderzijds sterk onderschat en hun bijdrage kan in feite niet worden bepaald. Bovendien zijn deze methoden ontoereikend om structurele veranderingen van het oplosmiddel, die in het medium plaatsvinden tijdens het activeringsproces, kwantitatief te analyseren. Zeker in sterk gestructureerde oplosmiddelen, zoals water, kunnen deze effecten een grote invloed hebben op het waargenomen mediumeffect. Deze tekortkomingen worden nog eens versterkt als oplosmiddelparameters worden gebruikt om mediumeffecten op chemische processen in *gemengde* oplosmiddelen te analyseren. Een belangrijke oorzaak hiervan is het optreden van voorkeursolvatatie van reactanten en/of geactiveerd complex. Bovendien worden gemengde oplosmiddelen vaak gekenmerkt door de aanwezigheid van microheterogeniteiten waarin één van de componenten in overmaat voorkomt. Met name gemengde waterige oplosmiddelen, voor vele toepassingen bijzonder aantrekkelijke media, zijn berucht vanwege deze verschijnselen. In het afgelopen decennium is steeds vaker melding gemaakt van het gebruik van waterige oplossingen als media voor organische reacties die traditioneel in organische oplosmiddelen worden uitgevoerd. De snelheidsconstante van een aantal organische reacties in waterige oplosmiddelen bleek opmerkelijk veel groter te zijn dan die in organische oplosmiddelen. In een aantal gevallen werd ook een duidelijk afwijkende stereospecificiteit van de reactie waargenomen. Een belangrijk doel van deze studie was het ontwikkelen van een algemeen geldende theorie voor een kwantitatieve analyse van oplosmiddeleffecten op chemische processen in gemengde oplosmiddelen. De toepasbaarheid van de theorie werd getest door het analyseren van de vaak onverwachte en intrigerende oplosmiddeleffecten op chemische processen in gemengde *waterige* oplosmiddelen. Een tweede doel was om de ontwikkelde theorie te gebruiken om, via een kwantitatieve studie van mediumeffecten, de moleculaire basis van de opvallende mediumeffecten op Diels-Alder reacties in waterrijke media beter te begrijpen.

In hoofdstuk 1 wordt de lezer ingewijd in het terrein van kwantitatieve en semi-quantitatieve methoden die momenteel worden gebruikt voor het analyseren van oplosmiddeleffecten. Bovendien worden de recente ontwikkelingen van organische chemie in waterrijke oplosmiddelen kort uiteengezet. Hydrofobe effecten spelen een doorslaggevende rol bij oplosmiddeleffecten in waterrijke oplosmiddelen. De visie op hydrofobe effecten is lange tijd bepaald geweest door de inmiddels klassiek geworden modellen van Kauzmann, Frank en Evans. De laatste tijd staan deze modellen echter steeds vaker bloot aan kritiek. In dit hoofdstuk worden hydrofobe effecten nauwkeurig gedefinieerd en wordt een overzicht gegeven van enkele belangrijke nieuwe visies op de moleculaire basis voor het optreden van hydrofobe effecten.

De theoretische modellen die worden ontwikkeld in hoofdstuk 2 vormen de basis

voor de kwantitatieve analyses van oplosmiddeleffecten op chemische processen in waterige oplosmiddelen zoals die in de volgende hoofdstukken staan beschreven. In dit hoofdstuk wordt een relatie gelegd tussen de theorie van het geactiveerd complex enerzijds en een thermodynamische benadering van het reactiemengsel anderzijds. Het relateren van de thermodynamica van het reactiemengsel aan kinetische parameters is nieuw. In het algemeen leidt deze link tot vergelijkingen die een verband leggen tussen snelheidsconstanten voor reacties in gemengde oplosmiddelen en de samenstelling van het oplosmiddel. Er wordt met betrekking tot de thermodynamische beschrijving van het reactiemengsel een onderscheid gemaakt tussen binaire oplosmiddelen waarbij (i) één van beide oplosmiddelen in grote overmaat aanwezig is en (ii) waarbij de componenten in vergelijkbare hoeveelheden aanwezig zijn. In het eerste geval wordt gebruik gemaakt van (i) de concentratie afhankelijkheid van thermodynamische eigenschappen van het reactiemengsel, (ii) de theorie van McMillan en Mayer en (iii) het additiviteitsprincipe, geïntroduceerd door Savage en Wood. Oplosmiddeleffecten worden beschreven in termen van groepsinteractie-parameters voor de interacties tussen de functionele groepen die tesamen het cosolventmolecuul vormen en die, respectievelijk, van de reactanten en het geactiveerd complex. In het tweede geval wordt rekening gehouden met voorkeursolvatie van reactanten en/of geactiveerd complex op basis van de theorie van Kirkwood en Buff. Het oplosmiddeleffect wordt in dit geval uitgedrukt in de affiniteit van de reactanten en het geactiveerd complex voor de componenten van het gemengde oplosmiddel. De methodologie, die is ontwikkeld voor het kwantitatief beschrijven van oplosmiddeleffecten op een unimoleculaire reactie, wordt vervolgens uitgebreid naar een analyse van oplosmiddeleffecten op (i) bimoleculaire reacties, (ii) solvolyses en (iii) evenwichten. Ook wordt een vergelijking afgeleid die een kwantitatief verband legt tussen de entropie en de enthalpie van activering voor een reactie, en de samenstelling van het verdunde gemengde oplosmiddel.

In hoofdstuk 3 wordt een kwantitatieve analyse beschreven van oplosmiddeleffecten van 24 monohydrische en polyhydrische alcoholen op de pseudo-eerste-orde snelheidsconstante voor de hydrolyse van 1-benzoyl-3-fenyl-1,2,4-triazool in verdunde ($<2 \text{ mol kg}^{-1}$) waterrijke oplosmiddelmengsels. Het model, zoals dat is afgeleid in hoofdstuk 2, wordt kritisch getest met betrekking tot de toepasbaarheid van het additiviteitsprincipe. Lineaire alcoholen waarbij zowel het aantal als de relatieve positie van de hydroxygroepen identiek zijn, vertonen een verrassend goede additiviteit van de bijdrage van de hydrofobe groepen tot het totale oplosmiddeleffect. De bijdrage van de hydroxygroepen tot het totale oplosmiddeleffect van polyhydrische alcoholen kan echter niet op grond van het additiviteitsprincipe worden vastgesteld. De reactie, die gekenmerkt wordt door een apolaire reactant en een polair geactiveerd complex, wordt vertraagd door alle organische cosolvents. De methyleengroepen vertragen de reactie, terwijl de hydroxygroepen de reactie versnellen. De belangrijkste conclusie is dat hydrofobe interacties tussen het cosolvent enerzijds en de reactanten en het geactiveerd complex anderzijds primair verantwoordelijk zijn voor het waargenomen oplosmiddeleffect. Deze interacties leiden tot de deelname van het cosolvent in de solvatatiemantel van de reactant en het geactiveerd complex. Dit proces gaat gepaard met overlap van hydratatieschillen. De hydroxygroepen verminderen de hydrofobiciteit van de organische cosolvents. Bovendien verkleinen de hydroxygroepen het belang van hydrofobe solvatatie van apolaire groepen voor de totale solvatatie van het organische cosolvent. Dit leidt ertoe dat apolaire groepen minder worden afgeschermd voor interacties met een apolair reactant en/of geactiveerd complex. Dit verklaart het ogenschijnlijk hydrofobe karakter van overigens zeer goed

in water oplosbare polyhydrische alcoholen. Hierbij wordt een verband gelegd met moleculaire herkenning. Tenslotte wordt aangetoond dat ureum de mediumeffecten van de monohydrische alcoholen reduceert door het belang van hydrofobe interacties te verminderen.

Hoofdstuk 4 laat zien dat paarsgewijze en hogere orde interactieparameters toereikend zijn voor een nauwkeurige en kwantitatieve beschrijving van oplosmiddeleffecten op de snelheidsconstante voor de neutrale hydrolyse van p-methoxyfenyl dichlooracetaat in waterige oplossingen van ureum en ureumderivaten, zelfs als deze in zeer hoge concentratie aanwezig zijn (0.8 mol kg^{-1}). Hoewel het belang van hogere orde interacties nadrukkelijk toeneemt bij toenemende concentratie aan cosolvent, domineren niettemin paarsgewijze interacties de waargenomen mediumeffecten op de snelheidsconstanten. Anders is dit voor de enthalpie en entropie van activering. De resultaten tonen aan dat oplosmiddeleffecten op activeringsparameters vooral structurele veranderingen van het oplosmiddel tijdens het activeringsproces weerspiegelen. Een kwantitatieve analyse van oplosmiddeleffecten op Δ^*H° en $T\Delta^*S^\circ$ door gebruik te maken van onze theorie is slechts zinvol in zeer verdunde waterige oplosmiddelen ($<1.5 \text{ mol kg}^{-1}$). Het tweede deel van dit hoofdstuk beschrijft een succesvolle kwantitatieve analyse van oplosmiddeleffecten op, achtereenvolgens, (i) de intramoleculaire Diels-Alderreactie van N-furfuryl-N-methylmaleaminezuur, (ii) de bimoleculaire Diels-Alderreactie van cyclopentadien met methylvinylketon en (iii) het keto-enol evenwicht van 2,4-pentaandion in verdunde waterige oplossingen van monohydrische alcoholen.

Hoofdstuk 5 geeft de resultaten van een studie naar het substituenteffect van alkylgroepen op de pseudo-eerste-orde snelheidsconstante voor de neutrale hydrolyse van 18 1-acyl-3-alkyl(of fenyl)-1,2,4-triazolen in waterrijke oplossingen van ethanol en 1-propanol. De bestaande opvattingen over substituenteffecten van alkylgroepen worden kort uiteengezet. Hierin wordt de invloed van het oplosmiddel meestal geheel verwaarloosd. Onze resultaten tonen aan dat dit met name voor substituenteffecten van alkylgroepen op reacties in waterige oplosmiddelen volledig ten onrechte is. Het vergroten van de hydrofobiciteit van reactanten door het invoeren of vergroten van alkylsubstituenten blijkt te leiden tot een destabilisatie van de reactant ten opzichte van het geactiveerd complex. De vergroting van de snelheidsconstante die hiervan het gevolg is, wordt "hydrofobe versnelling" genoemd. In dit hoofdstuk worden bovendien opmerkelijke spectroscopische gegevens van de reactanten, oplosmiddel deuterium isotoopeffecten en snelheidsconstanten voor de zuurgekatalyseerde hydrolyse beschreven.

Hoofdstuk 6 gaat in op mediumeffecten op bimoleculaire Diels-Alderreacties van cyclopentadien met alkylvinylketonen en gesubstitueerde naftochinonen in mengsels van water met respectievelijk ethanol en 1-propanol. Hoewel de snelheidsconstanten voor Diels-Alderreacties slechts weinig gevoelig zijn voor veranderingen van het oplosmiddel, worden gaande naar waterrijke media uitzonderlijk grote versnellingen gevonden. De experimentele resultaten tonen aan dat aggregatie van de reactanten, vaak verondersteld als de reden voor de versnelling van intermoleculaire Diels-Alderreacties in waterige oplossingen, niet optreedt. Op grond van de standaard chemische potentialen van reactanten en geactiveerde complexen en activeringsparameters voor de Diels-Alderreacties in water en in mengsels van 1-propanol en water wordt de "hydrofobe versnelling" toegeschreven aan de "gedwongen hydrofobe interactie" tussen het dien en het diënofiel. De reductie van het hydrofobe oppervlak van de reactanten tijdens het activeringsproces speelt hierbij een doorslaggevende rol. De interactie wordt gedwongen genoemd omdat (i) de associatie ongunstig is met

betrekking tot de Gibbs energie en (ii) omdat het complex een door de reactie bepaalde geometrie bezit. Gesuggereerd wordt dat water in staat is een verhoogde polariteit van het geactiveerd complex te induceren. Dit hoofdstuk bevat tevens een studie naar de oplosmiddeleffecten op de endo/exo productverhouding waaruit blijkt dat in waterige oplossingen vrijwel uitsluitend endo product wordt gevormd. Het toevoegen van organische cosolvents aan het waterige milieu leidt tot een dramatische verlaging van deze snelheidsconstanten. Opmerkelijk is dat een daling van de reactiviteit plaats vindt in een betrekkelijk smal concentratiegebied. Deze kwantitatieve analyse van deze oplosmiddeleffecten toont aan dat in dit concentratiegebied het gemengde oplosmiddel wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zeer dynamische cosolventrijke en waterrijke fasen. Het blijkt dat de daling van de snelheidsconstante een gevolg is van voorkeursolvatatie van de reactanten door het organische cosolvent. Dat ook intramoleculaire Diels-Alderreacties worden versneld in waterige oplosmiddelen, wordt verder beschreven in hoofdstuk 7. Het hoofdstuk bevat een kwantitatieve analyse van oplosmiddeleffecten op de intramoleculaire Diels-Alderreacties van N-furfuryl-N-alkylmaleaminezuren in waterige oplossingen van ethanol en 1-propanol. Oplosmiddeleffecten op cis-trans isomerisatie rond de amidebinding blijken niet verantwoordelijk te zijn voor de waargenomen versnelling van de intramoleculaire ringsluiting in waterig milieu. Opmerkelijk is ook dat intramoleculaire associatie van het dieen en het diënofiel in water niet wordt waargenomen. Oplosmiddeleffecten op de intramoleculaire Diels-Alderreactie in water/alcohol mengsels zijn geheel vergelijkbaar met die op de intermoleculaire Diels-Alder reacties. De "hydrofobe versnelling" kan dan ook worden toegeschreven aan "gedwongen hydrofobe interacties" tussen het covalent gebonden dieen en diënofiel.

In hoofdstuk 8 wordt de kwantitatieve analyse van oplosmiddeleffecten in gemengde oplosmiddelen, zoals die in dit proefschrift wordt beschreven, kritisch geëvalueerd. Het grootste deel van dit hoofdstuk is echter gewijd aan de introductie van een nieuwe visie op hydrofobe effecten. Een belangrijk aspect van deze visie is dat de vorming van een hydrofobe hydratatiemantel wordt verondersteld te leiden tot een gunstigere interacties tussen een hydrofobe verbinding en water. Dit impliceert dat hydrofobe hydratatie de oplosbaarheid van hydrofobe verbindingen vergroot en de sterkte van hydrofobe interacties verkleint. In het model wordt bovendien veel aandacht besteed aan de temperatuurafhankelijkheid van hydrofobe effecten. Aangezien een hydrofobe hydratatiemantel "smelt" bij toenemende temperatuur, nemen zowel de hydrofobiciteit als de sterkte van hydrofobe interacties toe met toenemende temperatuur. Tenslotte wordt benadrukt dat de enthalpie voor London-dispersie interacties tussen de hydrofobe verbindingen enerzijds, en de zwakke interactie tussen de hydrofobe verbindingen en water anderzijds, een dominante rol speelt bij hydrofobe interacties. Het hoofdstuk wordt besloten met een beschouwing waarin in algemene zin wordt aangegeven dat organische reacties waarbij apolaire reagentia en reactanten zijn betrokken in aanmerking kunnen komen voor een "hydrofobe versnelling" en verandering van de stereospecificiteit wanneer de reactanten (een deel van) hun apolaire karakter verliezen tijdens het activeringsproces. Hierbij zijn met name reacties met een niet geladen geactiveerd complex aantrekkelijke kandidaten. De oplosbaarheid van de organische reactanten kan hierbij worden verbeterd door het toevoegen van organische cosolvents waarbij voorkomen dient te worden dat de reactanten grotendeels of geheel worden gesolvateerd door het toegevoegde organische cosolvent. Tenslotte wordt een eerste aanzet gegeven tot een systematische studie naar de toepasbaarheid van water als oplosmiddel voor synthetisch organische toepassingen.